

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 21 September 2000 (21.09.00)	
International application No.: PCT/JP00/01549	Applicant's or agent's file reference: E5153-00
International filing date: 14 March 2000 (14.03.00)	Priority date: 15 March 1999 (15.03.99)
Applicant: MATSUMOTO, Keiko et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
11 August 2000 (11.08.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



PCT

特許協力 約に基づいて公開された国際 願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 9/20, 47/02, 47/12, 47/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/54752</p> <p>(43) 国際公開日 2000年9月21日(21.09.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01549</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月14日(14.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/68494 1999年3月15日(15.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒113-0021 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松元恵子(MATSUMOTO, Keiko)(JP/JP) 大熊盛之(OHKUMA, Moriyuki)(JP/JP) 加藤保富(KATO, Yasutomi)(JP/JP) 奥田乙茂(OKUDA, Otomo)(JP/JP) 〒426-0054 静岡県藤枝市源助301番地 科研製薬株式会社 開発研究所内 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: QUICKLY DISINTEGRATING TABLETS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 速崩壊型錠剤及びその製造方法</p> <p>(57) Abstract Quickly disintegrating tablets which are obtained by surface-modifying a powder to be surface-modified, which comprises a drug ingredient optionally together with a diluent, with light anhydrous silicic acid to give a drug-containing and surface-modified powder which has an improved fluidity and can be directly tableted; then mixing the obtained powder with a filler containing partially gelatinized starch or crospovidone; and directly tableting the mixture. By using the multi-layer surface modification method wherein the above-described surface-modification is combined with dry-coating by using titanium oxide (average particle size: 3 µm or less) and erythritol, quickly disintegrating tablets can be produced without causing any tableting troubles which are observed in case of using low-melting drug ingredients or highly viscous drug ingredients. Also, it becomes possible thereby to obtain quickly disintegrating tablets having an improved taste in case of using bitter or irritating drug ingredients.</p>		

薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を軽質無水ケイ酸で表面改質し、直接打錠可能な流動性の向上した薬効成分含有表面改質粉体を得、次いで部分アルファ化デンプン又はクロスポリドンを含む賦形剤を混合し、直接打錠して速崩壊型錠剤を得る。更に、平均粒子径 $3\mu\text{m}$ 以下の酸化チタンやエリスリトールを用いる乾式コーティングと上記表面改質を組み合わせた多層表面改質により、低融点薬効成分や粘着力の高い薬効成分を用いた場合に生じる打錠障害が解消された速崩壊型錠剤の製造が可能となり、また、苦味や刺激性のある薬効成分を用いた場合に味が改善された速崩壊型錠剤を得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

速崩壊型錠剤及びその製造方法

5 技術分野

本発明は、直接打錠による錠剤の製造を可能にした流動性の良好な薬効成分含有表面改質粉体、その製造方法及びその使用、並びにその薬効成分含有表面改質粉体を用いた、適度な強度と口腔内で水を含むと速やかに崩壊する速崩壊型錠剤及びその製造方法に関する。

10 背景技術

最近、適度な崩壊性と溶解性を有し、高齢者や小児にとって服用し易くした口腔溶解型製剤の研究開発が活発に行われている。

- 例えば、厚生省のシルバーサイエンス研究による、「高齢者に投与最適な新規製剤及び新規包装容器の作成研究」（東京女子医大、杉原正泰氏ほか）という報告がなされている（薬事日報 平成元年8月22日発行）。そこでは、口腔内で溶解する基材としてポリエチレングリコール1000、口腔内温度で融解する基材として油脂基材を使用し、PTP (Press Through Package) に用いる塩化ビニール成形シートのポケット部に、加熱融解したこれらの基材を充填後、放冷成形して得られる口腔溶解型製剤が報告されている。

- 20 また、特開平5-271054号公報には、薬効成分と糖類と該糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠して、硬度2~25Kg及び空隙率20~80%を有する多孔性構造の口腔内溶解型錠剤を提供することが記載されている。

- 一方、外国では、口腔溶解型固形製剤としては、R.P. Scherer社（イギリス）の「Zydis（商品名）」などが商品化されている。該製剤は、薬効成分、ポリマー、糖類等を配合し、溶解後凍結乾燥することにより製造されている（マニユファクチュアリングケミスト、Manuf. Chemist. Feb. 36(1990)）。

しかしながら、上記した口腔内溶解型錠剤は、口腔内の唾液で溶解して投与する錠剤であるため、医療現場で行われている服薬指導、すなわちコップ一杯の水

とともに薬を投与する形態とは必ずしも一致せず、医療現場での混乱を招くことが懸念される。また、医療現場での投与は2～3種類の薬剤同時投与が一番多く、多い人は5～6種類の薬剤を一度に投与される例もあるため、1薬剤だけが上記した口腔内溶解型錠剤の剤型で水を用いなくて、他剤が水を必要とするという場

- 5 合が多く生じやすく、医療現場での混乱を招き易いという問題がある。

また、上記した口腔内溶解型錠剤の製造法は、いずれも加熱、融解、溶解、凍結等の手段を用いるものであり、複雑な工程を経るという難点がある。従って、例えば、乾式造粒法や直接打錠法などの簡便な方法による口腔内溶解型製剤の製造が望まれる。

- 10 しかしながら、通常、薬効成分の粉体は流動性が悪いため、乾式造粒法の活用は流動性の良い薬効成分に限定されていた。また、直接打錠法は、薬効成分の粉体特性および含量割合に大きく左右されるため、嵩比重が小さく、流動性が悪い一般的な薬効成分は、物理的に直接打錠は極めて難しいとされている。まれに、合成工程の最終工程で薬効成分の粉体物性を改善する試みも行われているが、その
- 15 の目的は打錠障害の回避であり、特に薬効成分を多く含む高含量製剤の場合は直接打錠は極めて少ないのが現実である。

従って、乾式造粒法及び直接打錠法を用いた口腔内溶解型錠剤の研究例は未だ報告されていない。

発明の開示

- 20 従って、本発明の目的は、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易くした速崩壊型錠剤で、かつ製造時及び保存時に崩れない適度な強度、また服用しようとした時に、例えばPTP包装から取り出す時に崩れてしまわない程度の強度を有する速崩壊型錠剤を提供することにある。
- 25 本発明の他の目的は、上記のような優れた性能を有する速崩壊型錠剤を、複雑な工程を経ることなく、乾式製造法で簡易に得ることのできる速崩壊型錠剤の製造法を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、高齢者や小児にとっても服用容易な、実用性のある上記の速崩壊型錠剤を、直接打錠で乾式製造法による製造を可能とする、流動性

の良好な薬効成分含有表面改質粉体を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、流動性の良好な薬効成分含有表面改質粉体の製造方法を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、薬効成分含有表面改質粉体の直接打錠して錠剤を製造するための、薬効成分含有表面改質粉体の使用を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、薬効成分含有表面改質粉体を用いて直接打錠して錠剤を製造する、錠剤の製造方法を提供することにある。

本発明者らは、上記したような事情に鑑み、速崩壊型錠剤の開発を図るべく種々検討したところ、薬効成分を軽質無水ケイ酸等の表面改質基材で表面改質することによって、良好な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を得られること、そして、かかる薬効成分含有表面改質粉体を、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン等の崩壊剤と混合して直接打錠することによって、従来の製造法では必須であった加熱、融解、溶解、凍結手段を用いることなく最もシンプルな方法で、適度な硬度を有しかつ口腔内で速やかに崩壊、溶解する速崩壊型錠剤が得られることを見だし、本発明を完成した。

従って、本発明は、薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材で表面改質した、直接打錠可能な流動性を有する、薬効成分含有表面改質粉体に関する。

更に本発明は、薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を製造する、薬効成分含有表面改質粉体の製造方法に関する。

更に本発明は、上記薬効成分含有表面改質粉体と、崩壊剤を混合して、直接打錠することによって得た速崩壊型錠剤に関する。

更に本発明は、薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を調製し、次いで崩壊剤を混合して、直接打錠し、速崩壊型錠剤を製造する速崩壊型錠剤の製造方法に関する。

更に本発明は、上記薬効成分含有表面改質粉体を、必要に応じて添加剤と混合し、直接打錠して錠剤を製造するための、薬効成分含有表面改質粉体の使用に関

する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられる薬効成分は、常温で粉末の形態にあるものであればいずれの薬効成分でもよく、また結晶あるいは非晶質のいずれの形態でもよい。常温で

- 5 粉末ではない薬効成分であっても、それらの薬効成分を、例えば、特殊ケイ酸カルシウム、デンプン等の多孔質の担体に吸着させて、常温で粉末の形態にあるものにした薬効成分であってもよい。

本発明では薬効成分としては、具体的には、例えば、胃腸鎮静薬、制酸薬、鎮痛薬、抗炎症剤、抗炎症・鎮痛・解熱剤、消炎剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗狭心症

- 10 薬、無機質製剤、消化性潰瘍治療剤、冠状血管拡張薬、末梢および脳血管拡張薬、抗感染剤、抗不安剤、神経弛緩薬、中枢神経系刺激剤、抗鬱薬、抗ヒスタミン剤、下痢止め剤、緩下薬、栄養補給剤、コレステロール低下剤、鎮痙剤、抗苦悶剤、心臓律動作用薬、動脈高血圧の治療薬、抗片頭痛剤、血液凝集作用薬、甲状腺機能不全の治療薬、利尿剤、食欲抑制薬、抗ぜん息剤、去痰薬、鎮咳剤、鎮痰剤、
15 粘液調整薬、制吐剤、尿酸排泄剤、痛風治療剤、不整脈治療剤、高脂血症治療剤、気管支拡張剤、糖尿病用剤、経口避妊薬、乗物酔い治療剤、前立腺肥大症治療剤、肺炎治療剤、催眠導入剤、催眠鎮静剤、抗リウマチ薬、抗てんかん薬、脳代謝改善剤、抗血小板剤、ビタミン剤などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

- 20 更に具体的には、例えば、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウムなどの制酸剤、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、インドメタシン、フルビプロフェンなどの抗炎症剤、イブプロフェン、アセトアミノフェン、無水カフェイン、アスピリン、エテンザミド、トルフェナム酸、メフェナム酸、フェナセチン、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ペンタゾ
25 シンなどの鎮痛解熱剤、セラペプターゼ、塩化リゾチームなどの消炎剤、d l-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ブプラノロール、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、ニソルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸アセブトロール、塩酸ラベタロール、ベシル酸アムロジピン、塩酸ベラパミルなどの抗狭心症薬、グルコン酸カ

- リウム、グルコン酸カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなどの無機質製剤、臭化グリコピロニウム、プログルミド、臭化ブチルスコポラミン、臭化メチルベナクチジウム、臭化プロパンテリン、シメチジン、ファモチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、オキセサゼイン、塩酸ロキサチジン
- 5 ンアセタート、L-グルタミン、L-グルタミン酸・水溶性アズレン、スクラルファートなどの消化性潰瘍治療薬、塩酸フェニルプロパノールアミンなどの冠状血管拡張薬、ベラプロストナトリウムなどの末梢および脳血管拡張薬、塩酸ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬、ウラピジルなどの動脈高血圧の治療薬、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、臭化水素酸デキストロメチルファンなどの鎮咳剤・鎮痰剤、ブコローム、コルヒチン、プロベネシド、ベンズブロマロン、スルフィンピラゾン、アロプリノールなどの痛風治療剤、アミノフィリン、テオフィリンなどの気管支拡張剤、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、トルブタミドなどの糖尿病用剤、メシル酸カモスタットなどの肺炎治療剤などが挙げられる。
- 15 薬効成分は、上記したような薬効成分そのものの自体を用いてもよく、あるいは、一般に医薬、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。希釈剤としては、例えば、乳糖、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、キシリトール、エリスリトール、トレハロース、アスパルテームなどが挙げられ
- 20 る。なかでも、乳糖、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロースなどが好ましい。

希釈剤を用いる場合の希釈剤の使用量は、特に制限はなく、また薬効成分の種類によって異なるが、通常、薬効成分に対して5重量倍以上である。

- 本発明では、上記した薬効成分、又は上記した薬効成分と希釈剤からなる表面
- 25 改質用粉体を表面改質基材により改質して、流動性が改良された薬効成分含有表面改質粉体を得る。

本発明で用いられる表面改質基材としては、薬効成分に対して分解などの悪影響を及ぼさないものであって流動性を向上できるものあればよい。好ましくは、表面改質用粉体の表面に物理的に付着して該粉体の流動性の向上に寄与し得る表

面改質基材である。かかる表面改質基材としては、例えば、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、デンプン、酸化チタン、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、含水二酸化ケイ素、炭酸カルシウムなどが挙げられる。なかでも、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムが好ましく、特に、軽質無水ケイ酸が好ましい。また、平均粒子径として $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の表面改質基材が好ましく、場合によっては、表面改質基材の粉碎品を用いることもできる。

薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を表面改質基材で改質して流動性を向上させるには、表面改質用粉体と表面改質基材とを十分に混合すればよい。具体的には、製剤の製造において一般に用いられる装置、例えば、表面改質装置、高速混合機、高速攪拌型混合造粒機、万能練合機などにより混合される。これらの装置としては、メカノミル（岡田精工（株）製）、バーチカルグラニュレーター（（株）パウレック製）、ハイスピードミキサー（深江工業（株）製）、ハイブリダイザー、ラボラトリーマトリックス（（株）奈良機械製作所製）、シータコンポーザー（（株）徳寿工作所製）などが挙げられる。

上記表面改質基材の使用量は、用いる薬効成分の種類によって異なるが、得られる薬効成分含有表面改質粉体中に、通常 $0.1\sim 5$ 重量%、好ましくは $1\sim 3$ 重量%程度含まれる量である。

本発明では、薬効成分として、例えばイブプロフェンなどの低融点あるいは粘着力を有する薬効成分を用いる場合には、以後の製造工程において、例えば平錠を製造する際の打錠障害、即ち、スティッキングやバインディングを改善するために、上記した表面改質を実施する前あるいは後に、微粉碎した酸化チタン、タルクなどを添加するのが好ましい。また、本発明では、例えばイブプロフェンなどの苦味や刺激性を有する薬効成分を用いる場合には、同様に表面改質を実施する前あるいは後に、微粉碎したエリスリトール、トレハロースなどの甘味剤を添加するのが好ましい。

これらの成分を添加する方法としては、薬効成分又は薬効成分と希釈剤とからなる表面改質の前の表面改質用粉体、あるいは表面改質後の薬効成分含有表面改質粉体に、これらの成分を添加して、上記したと同様の表面改質装置、高速混合

機、高速攪拌型混合造粒機、万能練合機などにより乾式コーティングする、いわゆる多層表面改質法が好ましい方法として挙げられる。

- 上記した微粉碎した酸化チタン、タルク、エリスリトール、トレハロースなどの成分は、平均粒子径が $3\mu\text{m}$ 以下のものが好ましく、またその添加量は、最終的に得られる薬効成分含有表面改質粉体重量に対して3重量%以下となる量が好ましい。

かくして得られる薬効成分含有表面改質粉体の粒子径は、通常 $20\sim 200\mu\text{m}$ 、好ましくは $40\sim 110\mu\text{m}$ 程度である。

- 本発明の薬効成分含有表面改質粉体を、例えば、投与量の少ない薬効成分を用いて製造する場合には、以下のような方法が挙げられる。

- 例えば、薬効成分含有表面改質粉体中の薬効成分の含有量を $0.02\sim 10$ 重量%とする場合には、表面改質時に乳糖等の希釈剤を加えて薬効成分含有表面改質粉体を調製する。乳糖を用いる場合には、粒子径の大きい直打用乳糖を使用してもさしつかえない。このような薬効成分含有表面改質粉体を調製するために用いる薬効成分としては、例えば、臭化グリコピロニウム、塩酸ブプラノロール、ベラプロストナトリウム等が挙げられる。

上記した本発明の薬効成分含有表面改質粉体には、効果に支障のない限り、通常の製剤に一般に用いられる種々の添加剤を含んでもよい。かかる添加剤の具体例としては、後述するものが挙げられる。

- 以上に詳述した本発明の薬効成分含有表面改質粉体は、流動性が優れたものであり、安息角で表して 42 度以下の流動性を有し、好ましくは 40 度以下の流動性を有する。従って、この薬効成分含有表面改質粉体は、直接打錠による乾式製造法を採用した錠剤の製造を可能にするものである。それ故、以下にのべる本発明の速崩壊型錠剤を製造するための基材となることは元より、他の一般の直接打錠による乾式製造法を採用した錠剤の製造のための基材としても用いることができる。例えば、本発明の薬効成分含有表面改質粉体と通常用いられる添加剤を混合して直接打錠機に適用して錠剤を製造することもできる。

本発明では、上記の薬効成分含有表面改質粉体と崩壊剤を混合して、直接打錠することによって、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大

きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易い、本発明の速崩壊型錠剤が得られる。

薬効成分含有表面改質粉体としては、それぞれ種類の異なる薬効成分を用いた複数種類の薬効成分含有表面改質粉体を混合して用いてもよい。

- 5 本発明で用いられる崩壊剤としては、例えば、部分アルファー化デンプン、クロスボビドン（ポリプラスドン）、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチやバレイショデンプンなどのデンプン、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが例示される。これらのなかでも好ましい崩壊剤は、部分アルファー化デンプン、クロスボビドンなどである。
- 10

薬効成分含有表面改質粉体と混合する崩壊剤の量は、使用する薬効成分の種類によって異なるが、最終的に得られる錠剤重量に対して通常10～60重量%、好ましくは20～40重量%程度となる量である。

- 15 例えば、投与量が少なくてよい、抗狭心症薬、消化性潰瘍治療剤、末梢血管拡張薬等の薬効成分、また投与量が中程度である、抗炎症・鎮痛・解熱剤等の薬効成分を用いた場合には、崩壊剤の量は、上記したように最終的に得られる錠剤重量に対して通常10～60重量%、好ましくは20～40重量%程度となる量である。

- 20 また、投与量が多い、無機質製剤等の薬効成分を用いた場合には、崩壊剤の量は、最終的に得られる錠剤重量に対して通常10～40重量%、好ましくは20～30重量%程度となる量である。

上記崩壊剤に加えて、本発明の効果に支障のない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を混合してもよい。

- 25 かかる添加剤としては、例えば、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが挙げられる。

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルスターチ、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、

- アジピン酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、クエン酸、重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチンニカリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、キシリトール、エリスリトール、ブドウ糖などが挙げられる。香料としては、例えば、レモン、オレンジ、
- 5 グレープフルーツ、グレープ、メントール、スペアミント、ペパーミント、バニラ、シナモンなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸などが例示される。着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用キレート色素；ベンガラなどが挙げられる。
- 10 これらの添加剤は、1種または2種以上を、例えば、薬効成分含有表面改質粉体と崩壊剤との混合時あるいはその前後の工程で、適時適量添加することができる。

- 本発明では、崩壊剤とともに添加剤として特に結晶セルロース（商品名：セオラス、旭化成工業（株）製）を用いるのが、得られる錠剤の硬度を増すのに好ましい。
- 15 結晶セルロースを添加した場合には、得られる錠剤の速崩壊性は変化することなく硬度が増した錠剤が得られる。結晶セルロースの添加量は、最終的に得られる錠剤重量に対して、崩壊剤と結晶セルロースの合計重量が10～70重量%となる量が好ましい。

- 薬効成分含有表面改質粉体と崩壊剤、更に必要に応じて添加剤との混合は、製
- 20 剤の製造において一般に用いられる混合方法、例えば、混合、練合、篩過により行われる。具体的には、V型混合機、ジャイロシフター、シータコンポザー（（株）徳寿工作所製）、バーチカルグラニュレーター（（株）パウレック製）、ハイスピードミキサー（深江工業（株）製）、ラボラトリーマトリックス（（株）奈良機械製作所製）などを用いることができる。
- 25 かくして得られる混合物の打錠には、一般に錠剤の成型に用いられる装置を用いる。例えば、単発打錠機、ロータリー式打錠機、ロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）などが用いられる。

上記打錠機での、打錠の際の成型圧力は、錠剤の大きさによって大きく異なるが、8mmφの杵の場合は、通常190～1990Kg/cm²、10mmφの

杵の場合は、通常 $250 \sim 1920 \text{ Kg/cm}^2$ 、 $20 \text{ mm}\phi$ の杵の場合は、通常 $520 \sim 1320 \text{ Kg/cm}^2$ 程度の圧力であり、保存工程、包装工程、輸送工程で崩れない適度な強度で成型する。

- かくして、本発明の速崩壊型錠剤は、乾式製造法により、一般的な製造装置で、
5 繁雑な行程を経ることなく、極めて容易に製造することができる。しかも、得られる速崩壊型錠剤は、優れた溶解性、崩壊性を有している。

- 本発明の速崩壊型錠剤は、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易いことから、患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好
10 適に用いることができる。

- また、本発明の速崩壊型錠剤は、適度な強度を有しているため長期間の保存、安定性に優れている。また、服用しようとした時に、例えばPTP包装から取り出す時に崩れてしまわない程度の強度を有している。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適
15 に用いることができる。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

実施例 1

- 高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスLMA10、（株）奈良機械製作所製）に、イブプロフェン100重量部に対し、軽質無水ケイ酸2重量部を添加して表面改質条件の検討を行ったところ、表面改質時間が15分のところで平均粒子径は一定となり、25分後の安息角の測定では流動性が著しく改善されていることが判し表面改質により直接打錠用の原薬、即ち、本発明の薬効成分含有表面改質粉体
20 表面改質粉体得られることが確認された。その経緯と結果を表1に示す。

表 1

	表面改質時間 (分)	平均粒子径* ¹ (μm)	安息角* ² ($^{\circ}$)
5	0	50.5	53
	3	46.1	—
	5	48.0	45
	10	55.8	42
10	15	57.7	40
	20	57.2	39
	25	57.3	39

表面改質条件：主軸羽根；300rpm

15 造粒羽根；1500rpm

*¹：平均粒子径の測定はレーザー光散乱方式粒度分布測定装置 LDSA-1400A
(東日コンピューター(株)製)を用いて行った。

*²：安息角の測定はパウダーテスター(ホソカワミクロン製)を用いて行った。

20 実施例 2

高速攪拌型混合造粒機(ファーママトリックスLMA10、(株)奈良機械製作所製)に、グルコン酸カリウム100重量部に対し、軽質無水ケイ酸1重量部を添加し、実施例1と同様に表面改質条件の検討を行った。その結果を表2に示す。

表 2

表面改質時間 (分)	平均粒子径 (μm)	安息角 ($^{\circ}$)
5		
0	111.3	41
5	123.6	39
10	122.5	37
15	121.5	37
10		

表面改質条件：主軸羽根；300rpm

造粒羽根；1500rpm

平均粒子径、安息角の測定：実施例1と同一装置を使用

15 実施例1及び実施例2の結果から、薬効成分に軽質無水ケイ酸を添加して表面改質を行うことにより、本発明の薬効成分含有表面改質粉体の流動性（安息角）は著しく改善され、直接打錠が連続して行える流動性が得られることが判明した。また、表面改質時間は5分以上、望ましくは10分～20分であることが判明した。

20 更に、表面改質の時間は安息角が 40° 以下になる時間で判断することができる。

実施例1及び実施例2の結果から、イブプロフェンの平均粒子径は $50.5\mu\text{m}$ （10%粒子径： $19.2\mu\text{m}$ 、90%粒子径： $101.6\mu\text{m}$ ）であり、グルコン酸カリウムの平均粒子径は $111.3\mu\text{m}$ であったことから、 $20\mu\text{m}$

25 以上の粒子径を有する成分の場合は良好な表面改質品、即ち、本発明の薬効成分含有表面改質粉体を得られることが判明した。好ましくは $50\mu\text{m}$ 以上の薬効成分が望ましい。

実施例3

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスLMA10、（株）奈良機械製

- 作所製) にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表 3 の様に添加して、25 分間表面改質を行った (表面改質条件: 主軸羽根 300 rpm、造粒羽根 1500 rpm)。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取り出し、下記表 3 に示した残りのクエン酸、部分アルファー化デンプン
- 5 (旭化成工業 (株) 社製、商品名: PCS)、結晶セルロース (旭化成工業 (株) 社製、アピセル PH301) 及びステアリン酸マグネシウムを加え、V-10 型混合機 ((株) 徳寿工作所製) で 5 分間混合した。ロータリー式全自動打錠機 ((株) 畑鉄工所製) を用いて 10 mm ϕ 、7.5 mm R の杵で打錠することにより、本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等
- 10 を添加しても良い。

表 3

処 方		
15	原 料 名	添 加 量 (単位 g)
	イブプロフェン	800
	軽質無水ケイ酸	16
	クエン酸	200
20	部分アルファー化デンプン	956
	結晶セルロース	380
	ステアリン酸マグネシウム	48
	計	2400

25

実施例 4

実施例 3 と同一処方・同一条件で表面改質を行い、崩壊剤をクロスボイドンに変更 (分量は同一) し実験を行った。高速攪拌型混合造粒機 (ファーママトリックス LMA10、(株) 奈良機械製作所製) にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸

をそれぞれ下記表4の様に添加して、25分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根300rpm、造粒羽根1500rpm）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取り出し、下記表4に示した残りのクエン酸、クロスポビドン（アイエスピー・ジャパン社製、商品名：ポリプラスドンXL）、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、V-10型混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間混合した。ロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて10mmφ、7.5mmRの杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

10

表 4

処 方

15

原 料 名	添 加 量 (単位 g)
イブプロフェン	800
軽質無水ケイ酸	16
クエン酸	200
クロスポビドン	956
20 結晶セルロース	380
ステアリン酸マグネシウム	48
計	2400

25 実施例 5

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスLMA10、（株）奈良機械製作所製）にグルコン酸カリウム及び軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表6の様に添加して、15分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根300rpm、造粒羽根1500rpm）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全

量を装置より取り出し、下記表5に示した残りの部分アルファー化デンプン、グルコノデルタラクトン、エリスリトール、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、V-10型混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて異形錠用の杵
 5 （16mm×7mm）で本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 5

10 処 方

	原 料 名	添 加 量 (単位 g)
	グルコン酸カリウム	500
15	軽質無水ケイ酸	5
	部分アルファー化デンプン	215
	グルコノデルタラクトン	12
	エリスリトール	50
	結晶セルロース	100
20	ステアリン酸マグネシウム	18
	計	900

実施例6

25 高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスLMA10、（株）奈良機械製作所製）にグルコン酸カリウム及び軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表7の様に添加して、15分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根300rpm、造粒羽根1500rpm）。次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取り出し、下記表6に示した残りのクロスビドン、グルコノデル

タラクトン、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、V-10型混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて異形錠用の杵（19mm×8mm）で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 6

10	処 方	
	原 料 名	添 加 量 (単位 g)
15	グルコン酸カリウム	1 0 0 0
	軽質無水ケイ酸	1 0
	クロスボビドン	2 3 8
	グルコノデルタラクトン	2 4
	結晶セルロース	1 0 0
	ステアリン酸マグネシウム	2 8
20	計	1 4 0 0

実施例 7

高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーター FM-VG-01、（株）パウレック製）に塩酸ブプラノロールと乳糖Gを加え、主軸羽根500 rpm、造粒羽根500 rpmで1分間混合後、軽質無水ケイ酸を2重量%添加し、10分間同一条件で表面改質を行った。得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体に下記表7に示した残りの部分アルファ化デンプン及びステアリン酸マグネシウムを加え、ミクロ形透視式混合機（筒井理化学器（株）製）で15分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて8.

5 mm ϕ 、平型フチ角の杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。
尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 7

5

処 方

	原 料 名	添 加 量 (単位mg)
10	塩酸ブプラノロール	10
	乳糖G	107.6
	軽質無水ケイ酸	2.4
	部分アルファー化デンプン	89.2
	ステアリン酸マグネシウム	0.8
15	計	210

実施例8

- 高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターFM-VG-01、
20 (株) パウレック製）に臭化グリコピロニウムと乳糖（フロイント産業（株）社製、商品名：ダイラクトースS）を加え、主軸羽根500rpm、造粒羽根500rpmで1分間混合後、軽質無水ケイ酸を1重量%添加し、15分間同一条件で表面改質を行った。得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体に下記表8に示した残りの結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、エリスリトール及び
25 ステアリン酸マグネシウムを加え、マイクロ形透視式混合機（筒井理化学器（株）製）で15分間混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて8.5mm ϕ 、6.5Rの杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 8

処 方		
5	原 料 名	添 加 量 (単位mg)
	臭化グリコピロニウム	1
	乳糖	99
10	軽質無水ケイ酸	1
	結晶セルロース	30
	部分アルファー化デンプン	100
	エリスリトール	16.5
	ステアリン酸マグネシウム	2.5
15	計	250

実施例 9

1) 高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターFM-VG-01、
 20 (株) パウレック製）にイブプロフェンとイブプロフェンの2重量%の軽質無水
 ケイ酸を加え、表面改質条件は、主軸羽根500rpm、造粒羽根500rpm
 で25分間表面改質を行った。

2) 次に、高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーターFM-VG
 -01、(株) パウレック製）にアセトアミノフェンとアセトアミノフェンの2
 25 重量%の軽質無水ケイ酸を加え、表面改質条件は、主軸羽根500rpm、造粒
 羽根500rpmで25分間表面改質を行った。

3) 次に、高速攪拌型混合造粒機（バーチカルグラニュレーター、(株) パ
 ウレック製）に無水カフェインと無水カフェインの2重量%の軽質無水ケイ酸を
 加え、表面改質条件は、主軸羽根500rpm、造粒羽根500rpmで25分

間表面改質を行った。

- 4) 得られた3種の本発明の薬効成分含有表面改質粉体に下記表9に示した残りのクエン酸、部分アルファー化デンプン、乳糖、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、V-10型混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間
- 5 混合した。次いでロータリー式全自動打錠機（（株）畑鉄工所製）を用いて10 mmφ、7.5 mmRの杵で打錠することにより本発明の速崩壊型錠剤を得た。
- 尚、味の調整には着香剤及び甘味剤等を添加しても良い。

表 9

10

処 方

	原 料 名	添 加 量 (単位 g)
15	イブプロフェン	7 5
	アセトアミノフェン	1 5 0
	無水カフェイン	6 0
	軽質無水ケイ酸	5. 7
	クエン酸	2 0
20	部分アルファー化デンプン	2 3 2. 3
	乳糖	1 0 0
	結晶セルロース	5 0
	ステアリン酸マグネシウム	7
25	計	7 0 0

試験例 1

本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例で得られた本発明の速崩壊型錠剤と市販品について錠剤特性を測定し、比較を行った。得られた結果を表1

0～11に示す。表10及び表11の比較により、本発明で得られた速崩壊型錠剤は崩壊性にすぐれ、適度な強度を有していることが判った。また、崩壊剤は部分アルファー化デンプン及びクロスポビドンが最も適していることが確認された。

5 実施例の試作品の特性値

表 10

No.	1-1	1-2	2-1	2-2	3	4	5
実施例	3	4	5	6	7	8	9
10 重量(mg)	300	300	900	1400	210	250	350
錠厚(mm)	5.4	5.2	6.2	9.2	5.1	6.0	5.8
錠径(mm)	10.1	10.1	16x7	19x8	8.6	8.6	10.1
硬度(kg)	4.0	6.0	4.8	6.1	3.1	2.7	5.3
15 崩壊時間(1)	29秒	15秒	120秒	29秒	45秒	30秒	34秒
崩壊時間(2)	62秒	37秒	186秒	120秒	79秒	30秒	58秒

硬度：木屋式硬度計で測定した5回の平均

(硬度計：HARDNESS TESTER (K I Y A製))

20 崩壊時間(1)：日本薬局方第13に記載されている崩壊試験法により測定した。

(ディスクなし) 結果は6回の平均値を示す。

(崩壊試験器：錠剤崩壊度試験器T-4H(富山産業(株)製))

崩壊時間(2)：300mLの水を入れたビーカー中に5.5meshの篩を入れ、その上に1錠を投入し、錠剤がくずれて、meshから落ちてしまうまでの

25 時間を測定した(蒸留水：23℃)。結果は2回の平均値を示す。

市販品の特性値

表 1 1

No.	1の市販品	2の市販品	3の市販品	4の市販品
5	糖衣錠	フィルム錠	フィルム錠	裸錠
	重 量 (mg)	224	1245	178
	錠 厚 (mm)	4.8	7.6	4.5
	錠 径 (mm)	8.1	19x8	7.7
10	硬 度 (kg)	6.9	20以上	9.1
	崩壊時間 (1)	10分	30分以上	3分
	崩壊時間 (2)	30分以上	30分以上	7分
				80秒

硬度：木屋式硬度計で測定した5回の平均値

15 (硬度計：HARDNESS TESTER (K I Y A製))

崩壊時間 (1)：日本薬局方第13に記載されている崩壊試験法により測定した。
(ディスクなし) 結果は6回の平均値を示す。

(崩壊試験器：錠剤崩壊度試験器 T-4H (富山産業 (株) 製))

崩壊時間 (2)：300 mLの水を入れたビーカー中に5.5 meshの篩を入

20 れ、その上に1錠を投入し、錠剤がくずれて、meshから落ちてしまうまでの時間を測定した (蒸留水：23℃)。結果は2回の平均値を示す。

実施例10

実施例3で調製した混合末を10 mmφの平型フチ角の杵で打錠したところ、打錠障害 (杵付着) が認められた。

25 杵付着成分はイブプロフェンであり、杵形状の違いがその原因と考えられた。

よって、打錠障害を解消する目的で、酸化チタン (東邦チタニウム (株) 社製、商品名：高純度酸化チタン) を表面改質粉体の表面に乾式コーティングする多層表面改質法で打錠障害を解消し、速崩壊型錠剤が製造できた。

以下にその実施例を示す。

高速攪拌型混合造粒機（ファーママトリックスLMA10（株）奈良機械製作所製）にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表12の様に添加して25分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根 300rpm、造粒羽根 1500rpm）。次に平均粒子径が $2.1\mu\text{m}$ の酸化チタンを下記表12の様に添加して、同一条件で5分間乾式コーティングし、表面改質粉体の表面に酸化チタンを乾式コーティングした多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表12に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファードン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製）、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、V-10混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間混合した。打錠機を用いて10mmφ、平型フチ角の杵で打錠することによる打錠障害は解消され、本発明の速崩壊型錠剤を得た。多層表面改質法により、杵の形状にとらわれず、低融点薬物、更には粘着力の強い薬物にも対応可能な速崩壊型錠剤が得られることが判明した。

表 12

処 方	原 料 名	添 加 量 (単位 g)
5	イブプロフェン	800
	軽質無水ケイ酸	8
	酸化チタン	24
	クエン酸	136
10	部分アルファー化デンプン	956
	結晶セルロース	380
	ステアリン酸マグネシウム	48
	タルク	48
15	計	2400

実施例 11

実施例 10 で調製した錠剤の味覚試験を行ったところ、刺激性の強い味が口腔内いっぱいひろがった。刺激性成分はイブプロフェンであった。

- 20 よって、イブプロフェン含有速崩壊型錠剤の刺激性を解消し、飲みやすい味の錠剤とする目的で、薬物粒子の担体の刺激性を軽減するため、先の実施例 10 と同様に表面改質と乾式コーティングを組み合わせた多層表面改質法を用いて検討した。尚、刺激性の緩和には粉碎したエリスリトール (平均粒子径 1.3 μm) を用いて行った。また、エリスリトールは味覚改善のため、後末としても添加し
- 25 た。

以下に味覚改善を施し、しかも速崩壊型錠剤の機能を有する製剤の実施例を示す。

高速攪拌型混合造粒機 (ファーママトリックス LMA 10 (株) 奈良機械製作所製) にイブプロフェンと軽質無水ケイ酸をそれぞれ下記表 13 の様に添加して

25分間表面改質を行った（表面改質条件：主軸羽根 300rpm、造粒羽根 1500rpm）。次に杵付着防止のための平均粒子径 $2.1\mu\text{m}$ の酸化チタンとジェットミルで平均粒子径を $1.3\mu\text{m}$ にした甘味剤である微粉碎エリスリトールを下記表13の様に添加して、同一条件で5分間乾式コーティングし、表面

- 5 改質粉体の表面に酸化チタンとジェットミル粉碎エリスリトールをコーティングした多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表13に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファー化デンプン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、

- 10 セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）、エリスリトール（日研化学工業（株）社製）、着香剤（小川香料（株）社製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、V-10混合機（（株）徳寿工作所製）で5分間混合した。打錠機を用いて $10\text{mm}\phi$ 、平型フチ角の杵で打錠することによる打錠障害は認められず、しかも、刺激性を改善した本発明の速崩壊型錠剤を得た。
- 15 多層表面改質法により、苦味や刺激性のある薬物等の味の改善にも対応可能な速崩壊型錠剤が得られることが判明した。

表 13

処 方	
原 料 名	添 加 量 (単位 g)
5	
イブプロフェン	400
軽質無水ケイ酸	4
酸化チタン	4
微粉碎エリスリトール	12
10 クエン酸	40
エリスリトール	400
部分アルファー化デンプン	480
結晶セルロース	1000
着香剤 (オレンジ)	12
15 ステアリン酸マグネシウム	24
タルク	24
計	2400

20 実施例 12

実施例 11 で調製した多層表面改質法、すなわち表面改質と乾式コーティングの順序の違いの有用性について検討を行った。よって、処方は実施例 11 と同一処方を用いた。

以下にその実施例を示す。

- 25 高速攪拌型混合造粒機 (ファーママトリックス LMA10 (株) 奈良機械製作所製) にイブプロフェンと平均粒子径 $2.1 \mu\text{m}$ の酸化チタン及び微粉碎エリスリトール (平均粒子径: $1.3 \mu\text{m}$) をそれぞれ下記表 14 の様に添加して 5 分間乾式コーティングを行った (主軸羽根 300 rpm 、造粒羽根 1500 rpm)。

次に軽質無水ケイ酸を下記表 1 4 の様に添加して、同一条件で 2 5 分間表面改質し、付着防止剤及び甘味剤を含有した多層表面改質粉体を調製した。

次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表 1 4 に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファー

- 5 化デンプン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）、エリスリトール（日研化学工業（株）社製）、着香剤（小川香料（株）社製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、V-10 混合機（（株）徳寿工作所製）で 5 分間混合した。打錠機を用いて 10 mm ϕ 、平型フチ角の杵で打錠したところ、打錠障害は認められず、しかも、実施例 1 1 と同等品質の刺激性が改善された速崩壊型錠剤が得られた。この結果から、表面改質の添加順序を変更しても多層表面改質を施すことにより、低融点薬物や粘着力の強い薬物、更には苦味や刺激性のある薬物等の味の改善にも対応可能な速崩壊型錠剤が得られることが判明し、本手法の場合、表面改質の添加順序を変更しても同等の品質を有する製剤が得られることを確認した。
- 15

表 14

処 方	
原 料 名	添 加 量 (単位 g)
5	
イブプロフェン	400
酸化チタン	4
微粉碎エリスリトール	12
軽質無水ケイ酸	4
10	
クエン酸	40
エリスリトール	400
部分アルファー化デンプン	480
結晶セルロース	1000
着香剤 (オレンジ)	12
15	
ステアリン酸マグネシウム	24
タルク	24
計	2400

20 実施例 13

実施例 11 及び 12 で使用した甘味剤のエリスリトールのかわりにトレハロースを用いて甘味剤の違いについて検討を行った。尚、多層表面改質法、すなわち表面改質と乾式コーティングの順序及び処方実施例 12 と同様とした。

以下にその実施例を示す。

- 25 高速攪拌型混合造粒機 (ファーママトリックス LMA10 (株) 奈良機械製作所製) にイブプロフェンと平均粒子径 $2.1 \mu\text{m}$ の酸化チタン及び微粉碎トレハロース (平均粒子径: $1.4 \mu\text{m}$) (旭化成工業 (株) 社製) をそれぞれ下記表 15 の様に添加して 5 分間乾式コーティングを行った (主軸羽根 300 rpm、造粒羽根 1500 rpm)。

次に軽質無水ケイ酸を下記表 15 の様に添加して、同一条件で 25 分間表面改質し、付着防止剤及び甘味剤を含有した多層表面改質粉体を調製した。

- 次に得られた本発明の薬効成分含有表面改質粉体の全量を装置より取出し、下記表 15 に示した残りのクエン酸（和光純薬工業（株）社製）、部分アルファードキペン（旭化成工業（株）社製）、結晶セルロース（旭化成工業（株）社製、セオラス）、タルク（（株）勝光山鉱業所製）、エリスリトール（日研化学工業（株）社製）、着香剤（小川香料（株）社製）及びステアリン酸マグネシウム（共同薬品（株）社製）を加え、V-10 混合機（（株）徳寿工作所製）で 5 分間混合した。打錠機を用いて 10 mm ϕ 、平型フチ角の杵で打錠したところ、打錠障害は認められず、実施例 12 と同等の品質の製剤が得られ、トレハロースも本手法に使用できることが判明した。

表 15

処 方	
原 料 名	添 加 量 (単位 g)
5	
イブプロフェン	400
酸化チタン	4
微粉碎トレハロース	12
軽質無水ケイ酸	4
10	
クエン酸	40
エリスリトール	400
部分アルファー化デンプン	480
結晶セルロース	1000
着香剤 (オレンジ)	12
15	
ステアリン酸マグネシウム	24
タルク	24
計	
	2400

20 試験例 2

本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例10～13で得られた本発明の速崩壊型錠剤について錠剤特性値を測定した。その結果を表16に示したが、本発明で得られた速崩壊型錠剤は崩壊性にすぐれ、適度な強度を有していることがわかった。また、実施例10から13については打錠障害（杵付着）は認められず、実施例11から13にいたってはイブプロフェンの強い刺激性が改善された速崩壊型錠剤が得られた。

25

表 16

実 施 例		1 0	1 1	1 2	1 3
5	杵	1 0 mm ϕ , 平型フチ角			
	杵 付 着	無し	無し	無し	無し
10	重 量 (mg)	300	300	300	300
	錠 厚 (mg)	3.5	3.5	3.5	3.5
	錠 径 (mm)	10.2	10.1	10.1	10.2
	硬 度 (kg)	7.6	8.5	7.1	8.8
	崩壊時間 (1)	23秒	26秒	22秒	25秒
	崩壊時間 (2)	70秒	74秒	70秒	73秒
15	味 (刺激性)	有り	無し ^{*1}	無し	無し

硬度：木屋式硬度計で測定した5回の平均値

(硬度計：HARDNESS TESTER (K I Y A製))

20 崩壊時間(1)：日本薬局方第13に記載されている崩壊試験法により測定した。

(ディスクなし) 結果は6回の平均値を示す。

(崩壊試験器：錠剤崩壊度試験器T-4H (富山産業 (株) 製))

崩壊時間(2)：300 mLの水を入れたビーカー中に5.5 meshの篩を入れ、その上に1錠を投入し、錠剤がくずれて、meshから落ちてしまうまでの時間

25 を測定した (蒸留水：23℃)。結果は2回の平均値を示す。

*1：水と一緒に飲むと刺激性は無く、水無しで飲む場合は、刺激性が緩和された。

産業上の利用可能性

本発明の速崩壊型錠剤は、乾式製造法により、一般的な製造装置で、繁雑な行程を経ることなく、極めて容易に製造することができる。しかも、得られる速崩壊型錠剤は、優れた溶解性、崩壊性を有している。

- 5 本発明の速崩壊型錠剤は、水を含むと口腔内で適度な崩壊性、溶解性を有して適度な大きさまで崩壊し、喉への付着やつまりをなくし、高齢者や小児にとって服用し易いことから、患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

- また、本発明の速崩壊型錠剤は、適度な強度を有しているため長期間の保存、
- 10 安定性に優れている。また、服用しようとした時に、例えばPTP包装から取り出す時に崩れてしまわない程度の強度を有している。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

- また、本発明により、薬効成分を軽質無水ケイ酸等の表面改質基材で表面改質
- 15 することによって、良好な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を得られ、この粉体を利用することによって、本発明の速崩壊型錠剤の乾式製造法による製造が可能となる。

- 更に、平均粒子径 $3\mu\text{m}$ 以下の酸化チタンやエリスリトールを用いる乾式コーティングと上記表面改質とを組み合わせた多層表面改質により、打錠障害が解消
- 20 された錠剤の製造が可能となり、また味が改善された錠剤を得ることもできる。

請 求 の 範 囲

1. 薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材で表面改質した、直接打錠可能な流動性を有する、薬効成分含有表面改質粉体。
- 5 2. 表面改質基材として、表面改質用粉体の表面に物理的に付着して該粉体の流動性の向上に寄与し得る表面改質基材を用いる請求項1記載の薬効成分含有表面改質粉体。
3. 表面改質基材として、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、デンプン、酸化チタン、クエン酸、
10 リンゴ酸、アジピン酸、含水二酸化ケイ素及び炭酸カルシウムから選ばれる少なくとも1種の表面改質基材を用いる請求項1又は2記載の薬効成分含有表面改質粉体。
4. 表面改質基材として、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムから選ばれる少なくとも1種の表
15 面改質基材を用いる請求項1から3のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。
5. 表面改質基材として、軽質無水ケイ酸を用いる請求項1から4のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。
6. 軽質無水ケイ酸を、0.1～5重量%含む請求項5記載の薬効成分含有表
20 面改質粉体。
7. 薬効成分に、希釈剤として乳糖、エリスリトール、トレハロース、無水リン酸水素カルシウム又は結晶セルロースを加えて、表面改質基材で表面改質した請求項1から6のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。
8. 流動性が安息角で表して42度以下である請求項1から7のいずれかに記
25 載の薬効成分含有表面改質粉体。
9. 表面改質する前の表面改質用粉体に、あるいは表面改質した後に、微粉碎した酸化チタン、タルク、エリスリトール及びトレハロースから選ばれる少なくとも1種を添加して乾式コーティングした、請求項1から8のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体。

10. 薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する請求項 1 から 9 のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体を製造する、薬効成分含有表面改質粉体の製造方法。

5 11. 請求項 1 から 9 のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体と、崩壊剤を混合して、直接打錠することによって得た速崩壊型錠剤。

12. 崩壊剤として、部分アルファー化デンプン又はクロスポビドンを用いる請求項 1 1 記載の速崩壊型錠剤。

13. 部分アルファー化デンプン又はクロスポビドンを 10～60 重量%含む請求項 1 2 記載の速崩壊型錠剤。

14. 薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を、表面改質基材と混合して表面改質し、直接打錠可能な流動性を有する薬効成分含有表面改質粉体を調製し、次いで崩壊剤を混合して、直接打錠し、請求項 1 1 から 1 3 のいずれかに記載の速崩壊型錠剤を製造する、速崩壊型錠剤の製造方法。

15 15. 請求項 1 から 9 のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体を、必要に応じて添加剤と混合し、直接打錠して錠剤を製造するための、該薬効成分含有表面改質粉体の使用。

16. 速崩壊型錠剤を製造するための請求項 1 5 記載の使用。

17. 請求項 1 から 9 のいずれかに記載の薬効成分含有表面改質粉体を、必要に応じて添加剤と混合し、直接打錠して錠剤を製造する、製剤の製造方法。

18. 薬効成分含有表面改質粉体を崩壊剤と混合して速崩壊型錠剤を製造する、請求項 1 7 記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 51-54918, A (NIPPON KAYAKU CO., LTD.), 14 May, 1976 (14.05.76), (especially, Claims; page 2, upper right column, line 16 to lower left column, line 6; example 2,)	1-8, 10, 11, 14-18
Y	& GB, 1480175, A & DE, 2544881, A & FR, 2287215, A	9, 12, 13
Y	JP, 9-278656, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 28 October, 1997 (28.10.97), (especially, Par. Nos. [0028], [0036]) & AU, 9715589, A & EP, 923942, A	9
Y	JP, 8-99904, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 April, 1996 (16.04.96), (especially, Par. Nos. [0007], [0008], [0012]) (Family: none)	9
Y	JP, 10-114655, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 16 May, 1998 (16.05.98), (especially, Par. Nos. [0003], [0007]) (Family: none)	12, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2000 (26.05.00)Date of mailing of the international search report
13 June, 2000 (13.06.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 51-54918, A (日本化薬株式会社) 14. 5月. 1976 (14. 05. 76) (特に、特許請求の範囲、第2頁右上欄16行~左下欄6行、実施 例2)	1-8, 10, 11, 14-18
Y	&GB, 1480175, A &DE, 2544881, A &FR, 2287215, A	9, 12, 13
Y	JP, 9-278656, A (三共株式会社) 28. 10月. 1997 (28. 10. 97) (特に、[0028]、[0036])	9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 05. 00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

印

4C 8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&AU, 9715589, A &EP, 923942, A	
Y	JP, 8-99904, A (山之内製薬株式会社) 16. 4月. 1996 (16. 04. 96) (特に、[0007]、[0008]、[0012]) (ファミリーなし)	9
Y	JP, 10-114655, A (協和醗酵工業株式会社) 06. 5月. 1998 (16. 05. 98) (特に、[0003]、[0007]) (ファミリーなし)	12, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 51-54918, A (NIPPON KAYAKU CO., LTD.), 14 May, 1976 (14.05.76), (especially, Claims; page 2, upper right column, line 16 to lower left column, line 6; example 2,)	1-8, 10, 11, 14-18
Y	& GB, 1480175, A & DE, 2544881, A & FR, 2287215, A	9, 12, 13
Y	JP, 9-278656, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 28 October, 1997 (28.10.97), (especially, Par. Nos. [0028], [0036]) & AU, 9715589, A & EP, 923942, A	9
Y	JP, 8-99904, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 April, 1996 (16.04.96), (especially, Par. Nos. [0007], [0008], [0012]) (Family: none)	9
Y	JP, 10-114655, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 16 May, 1998 (16.05.98), (especially, Par. Nos. [0003], [0007]) (Family: none)	12, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2000 (26.05.00)Date of mailing of the international search report
13 June, 2000 (13.06.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

12 T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference E5153-00	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/01549	International filing date (day/month/year) 14 March 2000 (14.03.00)	Priority date (day/month/year) 15 March 1999 (15.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20, 47/02, 47/12, 47/36		
Applicant KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 11 August 2000 (11.08.00)	Date of completion of this report 01 March 2001 (01.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP00/01549

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	9, 12, 13	YES
	Claims	1-8, 10, 11, 14-18	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 51-54918, A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 14 May 1976 (14.05.76)

Document 2: JP, 9-278656, A (Sankyo Co., Ltd.), 28 October 1997 (28.10.97)

Document 3: JP, 8-99904, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April 1996 (16.04.96)

Document 4: JP, 10-114655, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 May 1998 (16.05.98)

Document 1 discloses production of tablets by mixing a powdered drug with maltose and optionally mixing a lubricant and/or other excipients and/or disintegrants, etc., and then direct tableting (claims), and also indicates the use of lactose as another excipient and finely powdered anhydrous silicic acid as a lubricant (page 2, upper right column, line 16 to lower left column, line 6) and the addition of 1 g of finely powdered silicic acid to 50 g of the drug, or at 2 wt%, followed by thorough mixing (Example 2). The maltose in Document 1 corresponds to a diluent in the present application and a lubricant is equivalent to a surface improving material.

In the written reply, the applicant states that, "The invention in the present application is a mixture formed by thorough mixing of a surface improving material

and a base material for surface improvement in a device such as a high-speed mixer or a high-speed stirring type mixer/granulator, with thorough mixing to give a resting angle of 42° or less, with the base material for surface improvement physically adhering to the surface improving powder so as to improve the surface to the extent that its fluidity enables enabling direct tableting, and Document 1 mentions nothing about this sort of surface improvement".

However, since Document 1 indicates that the drug and the lubricant are thoroughly mixed, it can be assumed that the resulting powder has good fluidity, with an angle of repose of the order specified in Claim 8.

In the written reply the applicant also states that, "The invention in the present application enables the production of rapidly disintegrating tablets, whereas Document 1 says nothing about the production of rapidly disintegrating tablets".

However, the process disclosed in Document 1 does not differ in any way from the process described in Claims 11 and 14-18, and therefore it can be assumed that the process disclosed in Document 1 would produce rapidly disintegrating tablets as described in Claims 11 and 14-18.

Therefore, the invention as described in Claims 1-8, 10, 11 and 14-18 are not novel.

Document 2 (paragraph [0036]) discloses the use of titanium oxide and/or talc as lubricants in tablets, and Document 3 (paragraph [0007]) discloses erythritol as a sweetener in tablets.

In the written reply, the applicant states that, "Documents 2 and 3 do not disclose surface-improved powders containing a pharmacologically active ingredient, the surface of which is improved so as to give a fluidity which enables direct tablet pressing, or rapidly

disintegrating tablets using the same, and therefore a person skilled in the art could not easily arrive at the present invention by combining Document 1 with Documents 2 and 3".

However, Documents 2 and 3 describe additives for tablets, and therefore a person skilled in the art could easily use these additives in tablets disclosed in Document 1.

Therefore, the invention as described in Claim 9 does not involve an inventive step.

Document 4 (paragraphs [0003] and [0007]) discloses the use of crospovidone and partially gelatinized starch as lubricants in tablets.

In the written reply, the applicant states that, "Document 4 does not disclose surface-improved powders containing a pharmacologically active ingredient, the surface of which is improved so as to give a fluidity which enables direct tablet pressing, or rapidly disintegrating tablets using the same, and therefore a person skilled in the art could not easily arrive at the present invention by combining Document 1 with Document 4".

However, Document 4 describes compounds described in Document 1 and their substituted derivatives additives as for tablets, and therefore a person skilled in the art could easily use these known ingredients in tablets disclosed in Document 1.

Therefore, the invention as described in Claims 12 and 13 does not involve an inventive step.

PCT COOPERATION TREATY

PCT

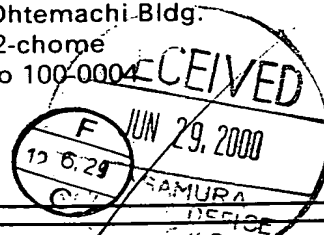
From the INTERNATIONAL BUREAU

小松

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ASAMURA, Kiyoshi
Room 331, New Ohtemachi Bldg.
2-1, Ohtemachie 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 08 June 2000 (08.06.00)	
Applicant's or agent's file reference E5153-00	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/01549	International filing date (day/month/year) 14 March 2000 (14.03.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 March 1999 (15.03.99)
Applicant KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
15 Marc 1999 (15.03.99)	11/68494	JP	26 May 2000 (26.05.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Taïeb Akremi

Telephone No. (41-22) 338.83.38

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 16 MAR 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 E 5 1 5 3 - 0 0	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ I P E A / 4 1 6）を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 1 5 4 9	国際出願日 (日.月.年) 1 4 . 0 3 . 0 0	優先日 (日.月.年) 1 5 . 0 3 . 9 9
国際特許分類 (I P C) I n t . C l ⁷ A 6 1 K 9 / 2 0 , 4 7 / 0 2 , 4 7 / 1 2 , 4 7 / 3 6		
出願人 (氏名又は名称) 科研製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 1 1 . 0 8 . 0 0	国際予備審査報告を作成した日 0 1 . 0 3 . 0 1	
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今 村 玲 英 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 8 5 1 7

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 9, 12, 13

有

請求の範囲 1-8, 10, 11, 14-18

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-18

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

有

請求の範囲 1-18

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP, 51-54918, A (日本化薬株式会社)

14. 5月. 1976 (14. 05. 76)

文献2: JP, 9-278656, A (三共株式会社)

28. 10月. 1997 (28. 10. 97)

文献3: JP, 8-99904, A (山之内製薬株式会社)

16. 4月. 1996 (16. 04. 96)

文献4: JP, 10-114655, A (協和醗酵工業株式会社)

06. 5月. 1998 (16. 05. 98)

文献1には、薬物粉末をマルトースと混合し、更にこれに必要なに応じて滑沢剤や他の賦形剤、崩壊剤等を混合した後、直接打錠する錠剤の製造方法が記載されており(特許請求の範囲)、他の賦形剤として乳糖を用いること、滑沢剤として無水珪酸微粉末を用いること(第2頁右上欄16行~左下欄6行)、薬物50gに対して無水珪酸微粉末1g、すなわち薬物に対して2重量%を加えて十分混合することも記載されている(実施例2)。ここで、文献1におけるマルトースは希釈剤に該当し、滑沢剤は表面改質基材に相当する。

出願人は、答弁書において、「本願発明は、表面改質用粉体と表面改質基材とを、高速混合機、高速攪拌型混合造粒機などの装置で十分に混合し、その安息角が42°以下になる程度に十分に混合するものであり、表面改質基材を、表面改質用粉体の表面に物理的に付着して、直接打錠可能な流動性を有する程度に表面改質するものであり、文献1はこのような表面改質について何ら記載していない。」と主張する。

しかし、文献1においても、薬剤と滑沢剤とを十分に混合することが記載されているから、請求の範囲8に特定されたのと同程度の安息角を有する流動性の良好な粉末が得られていると認められる。

また、出願人は、答弁書において、「本願発明は、速崩壊型錠剤の製造を可能にするものであるのに対し、文献1には速崩壊型錠剤の製造について何ら記載されていない。」とも主張する。

しかし、文献1に記載された工程は、請求の範囲11, 14-18に記載された工程と何ら相違するところはないから、文献1記載の方法でも、請求の範囲11, 14-18に記載された速崩壊型錠剤と同様のものが製造されているものと認められる。

したがって、請求の範囲1-8, 10, 11, 14-18に記載された発明は、新規性を有しない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V.2. 欄の続き

文献2 ([0036]) には、錠剤における滑沢剤として酸化チタン、タルクを用いることが、文献3 ([0007]) には、錠剤における甘味料としてエリスリトールが、それぞれ記載されている。

出願人は、答弁書において、「文献2, 3 には、直接打錠可能な流動性を有する程度に表面改質した薬効成分含有表面改質粉体及びそれによる速崩壊型錠剤について記載されていないから、本願発明は、文献1と文献2, 3 とを組み合わせたとしても、当業者が容易に想到しうるものではない。」旨主張する。

しかしながら、文献2, 3 には、錠剤の添加剤が記載されているから、文献1に記載の錠剤においてもかかる添加剤を用いてみることは、当業者が容易に行うことである。

したがって、請求の範囲9に記載された発明は、進歩性を有しない。

文献4 ([0003]、[0007]) には、錠剤における崩壊剤としてクロスポビドンや部分アルファ化デンプンを用いることが記載されている。

出願人は、答弁書において、「文献4 には、直接打錠可能な流動性を有する程度に表面改質した薬効成分含有表面改質粉体及びそれによる速崩壊型錠剤について記載されていないから、本願発明は、文献1と文献4 とを組み合わせたとしても、当業者が容易に想到しうるものではない。」旨主張する。

しかしながら、文献4 には、錠剤の添加剤として、文献1 記載のものと置換可能なものが記載されているから、文献1 に記載の錠剤においてもかかる公知の成分を適量用いてみることは、当業者が容易に行うことである。

したがって、請求の範囲12, 13に記載された発明は、進歩性を有しない。

PCT

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔PCT 18 条、PCT 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 E 5 1 5 3 - 0 0	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 1 5 4 9	国際出願日 (日.月.年) 1 4 . 0 3 . 0 0	優先日 (日.月.年) 1 5 . 0 3 . 9 9
出願人 (氏名又は名称) 科研製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。
☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

薬効成分又は薬効成分と希釈剤からなる表面改質用粉体を軽質無水ケイ酸で表面改質し、直接打錠可能な流動性の向上した薬効成分含有表面改質粉体を得、次いで部分アルファ化デンプン又はクロスポビドンを含む賦形剤を混合し、直接打錠して速崩壊型錠剤を得る。更に、平均粒子径 $3\ \mu\text{m}$ 以下の酸化チタンやエリスリトールを用いる乾式コーティングと上記表面改質を組み合わせた多層表面改質により、低融点薬効成分や粘着力の高い薬効成分を用いた場合に生じる打錠障害が解消された速崩壊型錠剤の製造が可能となり、また、苦味や刺激性のある薬効成分を用いた場合に味が改善された速崩壊型錠剤を得ることができる。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/20, 47/02, 47/12, 47/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 51-54918, A (日本化薬株式会社) 14. 5月. 1976 (14. 05. 76) (特に、特許請求の範囲、第2頁右上欄16行~左下欄6行、実施	1-8, 10, 11, 14-18
Y	例2) &GB, 1480175, A &DE, 2544881, A &FR, 2287215, A	9, 12, 13
Y	JP, 9-278656, A (三共株式会社) 28. 10月. 1997 (28. 10. 97) (特に、[0028]、[0036])	9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 05. 00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C 8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&AU, 9715589, A &EP, 923942, A	
Y	JP, 8-99904, A (山之内製薬株式会社) 16. 4月. 1996 (16. 04. 96) (特に、[0007]、[0008]、[0012]) (ファミリーなし)	9
Y	JP, 10-114655, A (協和醗酵工業株式会社) 06. 5月. 1998 (16. 05. 98) (特に、[0003]、[0007]) (ファミリーなし)	12, 13